

B24

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2.138.492
(A utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

(21) N° d'enregistrement national 71.19199
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

(13) DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt 27 mai 1971, à 13 h 30 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 1 du 5-1-1973.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) A 61 k 27/00//C 08 b 25/00.

(71) Déposant : Société dite : CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY
C. E. R. M., résidant en France.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : J. R. Bossard.

(54) Nouveaux excipients pharmaceutiques à base de sels basiques d'aluminium.

(72) Invention de :

(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

On sait que le polysaccharide obtenu par fermentation d'un milieu nutritif à base de glucides, notamment de sucres, au moyen du micro-organisme identifié par "Xanthomas Campestris, souche NRRL B-1459", est une macromolécule formée par l'enchaînement de 5 molécules glucidiques monomères, à savoir le D-glucose, le D-mannose, et l'acide D-glucuronique, ce polysaccharide étant en outre partiellement acétylé et contenant de l'acide pyruvique fixé au glucose sous forme cétaillique.

On sait aussi que les fonctions carboxyliques de ce polysaccharide se prêtent à l'obtention de sels métalliques. Les sels alcalins solubles dans l'eau correspondent à la forme usuelle de ce polysaccharide fabriqué et commercialisé sous le nom de "Gomme Xanthane" pour des usages industriels, notamment en tant que "épaississant", gélifiant ou agent de suspension.

15 La présente invention a pour objet l'application nouvelle, comme excipient pharmaceutique, des sels basiques d'aluminium de la Gomme Xanthane obtenus par précipitation, conformément aux procédés antérieurs, et notamment à la Demande déposée par la S.A. MELLE-BEZONS, le 16 IX 1970 pour "Sels basiques d'aluminium 20 du polysaccharide obtenu par fermentation de glucides par Xanthomonas Campestris NRRL B-1459 et procédé pour les préparer".

Les sels basiques de la Gomme Xanthane utilisés selon l'invention répondent à la formule générale :
$$R.CO.O Al (OH)_2$$

25 dans laquelle R représente symboliquement le radical de la macromolécule du polysaccharide. Leur teneur en aluminium peut varier de 3 à 8% selon la proportion de radicaux carboxyliques salifiés par $-Al (OH)_2$.

30 Ces sels se présentent dans leur ensemble sous forme de poudre insoluble dans l'eau, qui conserve cependant une grande réactivité de surface.

Ainsi, la recherche d'un agent gonflant a permis de déterminer, dans toute l'échelle de pH, l'électrolyte approprié au 35 pH de chaque milieu dans lequel on veut obtenir un gel.

On donne ci-après, pour chaque domaine de pH, la comparaison entre l'électrolyte ainsi sélectionné et les autres milieux connus comme classiques à chaque pH, dans le domaine pharmaceutique, les conditions sont :

40 - concentration = 2%

71 19199

2

2138492

-température = 37°C

pH 3,5

5

Electrolyte	temps de gélification
HCl	pas de gélification
H ₂ SO ₄	pas de gélification
H ₃ PO ₄	pas de gélification
Citrate monopotassique	25. mn.

10

pH 5

15

Electrolyte	temps de gélification
HCl	pas de gélification
H ₂ SO ₄	pas de gélification
H ₃ PO ₄	pas de gélification
Tartrate KOH	10'

20

25

pH 7

Electrolyte	Temps de gélification
Eau	pas de gélification
Citrate-KOH	10'
Tartrate-KOH	11'

30

35

pH 8,2

Electrolyte	Temps de gélification
Ammoniaque	pas de gélification

40

Triéthanol amine	pas de gélification
Tartrate-KOH	11'

5

D'une façon générale, on utilise une concentration de 1,5 à 2,5% pour obtenir un gel consistant. Il est avantageux, pour obtenir une gélification rapide, d'opérer à une température supérieure à 30°C, plus particulièrement entre 50 et 80°C.

Par rapport à la carboxyméthylcellulose on constate que le produit selon l'invention permet d'obtenir pour de faibles concentrations, un gel de viscosité élevée : à la concentration de 2% ce produit donne en présence de citrate mono ou trisodique, un gel d'aspect pâteux alors que la carboxyméthylcellulose, à la même concentration dans l'eau, donne un gel ayant sensiblement la consistance de la glycérine.

Il est à noter également que le produit selon l'invention permet la gélification de solutions très acides, par exemple à pH = 0 alors que la carboxyméthylcellulose ne permet pas la gélification de solutions à pH inférieur à 2.

Enfin ces sels sont dépourvus de toxicité. Ainsi aucune D.L. 50 par voie orale ne peut être déterminée. Aucun effet irritant n'a été observé au niveau de la peau ou des muqueuses. L'administration d'un gel à 2% aux rats est sans effet laxatif, il n'y a pas de modification du transit intestinal.

L'examen du pouvoir couvrant, au niveau gastrique, chez le rat, montre un effet important : un gel à 2% donne un pouvoir couvrant comparable à celui d'une suspension à 2% d'un polyholoside d'origine végétale.

Des propriétés physiques et physiologiques précédentes, il apparaît que le produit selon l'invention peut avantageusement être utilisé dans la réalisation de pansements internes ou externes sous forme de poudres, de gels, d'onguents et de crèmes. Il est également précieux comme excipient, comme support pour d'autres principes actifs, comme base de médicaments retard. Son pouvoir d'absorption et de fixation de substances et sécrétions variées est utilisé notamment pour le nettoyage des plaies et autres lésions cutanées, pour le maintien des surfaces propres.

On donne ci-après une série d'exemples de telles applications

les deux premiers exemples illustrant des applications du produit utilisé comme excipient sous forme de poudre, l'exemple 3 illustrant l'application sous forme d'un gel formé " in situ ", tandis que les exemples 4 à 6 illustrent l'application sous forme d'un gel préparé à l'avance.

A - Utilisation en poudre pour la réalisation de comprimés, granulés ou gélules

EXEMPLE 1

Le produit selon l'invention permet la réalisation de comprimés pouvant répondre à la formule :

- | | |
|--|--------|
| - principe actif | 100 mg |
| - lactose | 40 mg |
| - amidon | 57 mg |
| - sel basique d'Aluminium de la "Gomme | |
| 15 Xanthane" | 50 mg |
| - Stéarate de magnésium | 1 mg |
| - talc | 2 mg |

Comparativement à la cellulose, on constate que le sel basique d'aluminium de la gomme xanthane améliore nettement le temps de délitement.

EXEMPLE 2

Le granulé est obtenu par mélange des poudres, mouillage, granulation et séchage à l'étuve

- | | |
|--|------|
| - Sel basique d'Aluminium de la "Gomme | |
| 25 Xanthane" | 85 g |
| - Lactose | 9 g |
| - Polyvinyl pyrrolidone | 6 g |

On peut incorporer à ce granulé de nombreux principes actifs.

EXEMPLE 3

Les gélules pourront, par exemple, répondre à la formule suivante :

- | | |
|--|--------|
| - principe actif | 3 mg |
| - Sel basique d'Aluminium de la "Gomme | |
| Xanthane" | 300 mg |
| - Citrate tripotassique | 100 mg |

L'addition du sel basique d'aluminium de la gomme xanthane en poudre à la composition de gélules permet de prolonger, au niveau gastrique, le contact du principe actif avec la muqueuse le gel formé " in situ " ayant de plus une action antiacide par lui-même.

B - Utilisation en gel comme support de principe actifEXEMPLE 4

Il est possible d'incorporer 20 à 40 % de sous-nitrate de bismuth à un gel de 0,5 à 0,75 % de sel basique d'aluminium de

5 la gomme Xanthane.

- sous-nitrate de bismuth 20 mg

- Gel de sel basique d'aluminium

de la gomme xanthane à 0,75 % ... 80 g

On homogénéise à 60° à l'aide d'un turbo-agitateur. Le pH
10 de cette préparation est 3 à 3,5. Elle est stable dans le temps.

EXEMPLE 5

Préparation d'un gel de mercurésceïne :

On incorpore 0,2 % de mercurésceïne sodique dans un gel

de sel basique d'aluminium de la gomme Xanthane à 2%, ce gel

15 antiseptique convient pour le traitement des blessures.

EXEMPLE 6

Réalisation d'une crème anti-inflammatoire, par exemple à la phényl-butazone :

- gel de sel basique d'aluminium de la Gomme Xanthane à 2%...60-80g

20 - phénylbutazone 10 g

- glycérides semi-synthétiques : q.s.p. 100

La crème est réalisée par passage à l'homogénéiseur à 60-70°C. On obtient une pommade consistante, s'étalant facilement.

REVENDECATIONS

- 1 - Nouveaux composés chimiques, caractérisés en ce qu'ils consistent en les sels basiques d'aluminium de la "Gomme Xanthane", répondant à la formule
- 5 R-COO-Al (OH)₂
dans laquelle R désigne le radical de polysaccharide résultant de la fermentation du Xanthomas Campestris et connu sous le nom de " Gomme Xanthane".
- 10 2 - Application des composés selon 1, comme excipients et véhicules non toxiques pour des médicaments à action anti-acide et antiseptique, notamment pour des compositions à action retardée ou prolongée.
- 3 - Application selon 2, caractérisée en ce que le composé selon 1 est utilisé sous forme de poudre ou de granulé.
- 15 4 - Application selon 2, caractérisée en ce que le composé selon 1 est utilisé sous forme de gel.
- 5 - Application selon 3, caractérisée en ce que la composition est conforme aux exemples 1 et 2 de la présente description.
- 20 6 - Application selon 4, caractérisée en ce que la composition est conforme aux exemples 3 à 6 de la présente description.

19. THE FRENCH REPUBLIC
NATIONAL INSTITUTE OF INDUSTRIAL PROPERTY
PARIS
11. Publication No. (Only for classification and copying purposes): 2.138.492
20. National Registration No.: (Only for annuity payments, requests for
authorized copies and all other correspondence with the N.I.I.P. 7119199
13. PATENT APPLICATION - 1ST PUBLICATION
22. Filing date: May 27, 1971 at 1:30 PM
41. Publishing date: B.O.P.I. - "Lists" No. 1 dated January 5, 1973
51. International Classification: A 61 k 27/00/C 08 b 25/00
71. Applicant: CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY,
C.E.R.M., based in France.
- Proprietor: See 71
74. Agent: J. R. Bossard.
54. New pharmaceutical excipients, based on basic aluminum salts
72. Inventor:
33. 32. 31. Conventional priority:

Copies sold at the NATIONAL PRINTING OFFICE, 27 rue de la Convention, PARIS
(15TH)

We are aware that the polysaccharide obtained by fermenting a carbohydrate, and especially a sugar based broth, by a bacterium of the genus "Xanthomonas Campestris, strain NRRL B-1459" is a macromolecule formed by the linkage of monomeric carbohydrate molecules, such as D-glucose, D-mannose, and D-glucuronic acid, the polysaccharide also being partially acetylated and containing pyruvic acid fixed to the glucose in the form [of a metallic salt].

We are also aware that the carboxylic functions of this polysaccharide lend themselves to obtaining metallic salts. This polysaccharide, manufactured and marketed under the name "Xanthan gum", usually takes the form of water-soluble alkaline salts, and has industrial uses, especially as a gelling, gelling or suspending agent.

The aim of the instant invention is a new application for the basic aluminum salts of Xanthan gum as a pharmaceutical excipient, obtained by precipitation, according to prior art methods and especially in accordance with the application filed by the MELLE-BEZONS Corporation on September 16, 1970, entitled "Basic aluminum salts of a polysaccharide, obtained by fermenting carbohydrates by Xanthomonas Campestris NRRL B-1459, and a method for preparing them".

The formula for the basic salts derived from Xanthan gum according to the invention is as follows: $\text{RCOOAl}(\text{OH})_2$, where R represents the polysaccharide macromolecule group. The aluminum contents can vary from 3 to 8%, depending on the proportion of the carboxylic groups, which are converted into salts by $-\text{Al}(\text{OH})_2$.

These salts generally have a powdery appearance and are not water soluble, although they retain substantial surface activity.

Thus investigation of a swelling agent over the whole of the pH range enabled the electrolyte to be determined, which is appropriate at the pH of each medium, in which a gel is to be obtained.

The electrolyte, selected in this manner, is compared below with other conventionally used media at each pH in the pharmaceutical range; the conditions are:

- concentration = 2%
- temperature = 37°C

pH 3.5

Electrolyte	gelling time
HCl	gelling does not occur
H ₂ SO ₄	gelling does not occur
H ₃ PO ₄	gelling does not occur
Monopotassium citrate	25 mn

pH 5

Electrolyte	gelling time
HCl	gelling does not occur
H ₂ SO ₄	gelling does not occur
H ₃ PO ₄	gelling does not occur
KOH tartrate	10'

pH 7

Electrolyte	gelling time
Water	gelling does not occur
KOH citrate	10'
KOH tartrate	11'

pH 8.2

Electrolyte	gelling time
Ammonia	gelling does not occur
Triethanolamine	gelling does not occur
KOH tartrate	11'

Generally speaking, a concentration of between 1.5 and 2.5% is used in order to obtain a consistent gel. For quick gelling, it is preferable to work at temperatures above 30°C and especially at temperatures between 50° and 80°C.

In comparison to carboxymethylcellulose, the inventive product enables gels of a higher viscosity to be obtained at lower concentrations: at a concentration of 2%, and in the presence of mono- or trisodium citrate, the product produces a gel, which has a pasty

appearance; on the other hand, , at the same concentration in water, carboxymethylcellulose produces a gel, the consistency of which is substantially that of glycerine.

It should also be noted that, with the inventive product, very acidic solutions, for example, those with a pH of 0, to be gelled, whereas solutions with a pH less than 2 cannot be gelled with carboxymethylcellulose..

Finally, the salts are not toxic. As a result, the oral LD50 cannot be determined. No irritation has been observed on the skin or mucous membranes. When 2% gels were administered to rats, there was no laxative effect and modifications to the intestinal tract were not noted.

A gastric examination of rats revealed a substantial coverage capacity: a 2% gel has a coverage capacity comparable to a 2% suspension of a plant based polyholoside.

From the preceding physical and physiological properties, it appears that the inventive product can be used advantageously for the manufacture of both internal and external dressings in the form of powders, gels, unguents and creams. It is also valuable as an excipient, as a support for other active ingredients, as a base for sustained release medications. Its ability to absorb and fix a variety of substances and secretions is used especially in cleansing cuts and other skin lesions, so that the surface remains hygienic.

A series of examples of such applications is given below, the first two examples illustrating applications, in which the product is used as an excipient in the form of a powder and the third exmple illustrating the application in the form of a gel that is prepared "on site"; on the other hand, Examples 4 to 6 illustrate the application in the form of a gel, which is prepared in advance.

A. Used as a powder for making tablets, pellets or gel caps

EXAMPLE I

The inventive product enables tablets of the following formulation to be manufactured:

- main active ingredient 100 mg
- lactose 40 mg
- starch 57 mg
- basic aluminum salt of "Xanthan gum"..... 50 mg
- magnesium stearate 1 mg

- talc 2 mg

In comparison to cellulose, the basic aluminum salt derived from Xanthan gum clearly improved the disintegration time.

EXAMPLE 2

The pellet is obtained by mixing the powders, moistening, granulating and drying in an oven:

- basic aluminum salt of "Xanthan gum" 85 mg
- Lactose 9 mg
- Polyvinylpyrrolidone 6 mg

A variety of active ingredients can be incorporated into this pellet.

EXAMPLE 3

Gel caps may have the following formulation:

- main active ingredient 3 mg
- basic aluminum salt of "Xanthan gum" 300 mg
- Tripotassium citrate 100 mg

Adding a basic aluminum salt of Xanthan gum in the form of a powder to the gel composition enables the contact time between the active ingredient and the mucous membranes of the stomach to be increased and the gel formed "in situ" automatically has a greater antacid effect.

B. Use in a gel form as a carrier for the active ingredient

EXAMPLE 4

It is possible to incorporate 20 to 40% of bismuth subnitrate in a gel containing 0.5 to 0.75% of a basic aluminum salt of Xanthan gum.

- bismuth subnitrate 20 mg
- basic aluminum salt of "Xanthan gum" 80 mg

This is homogenized at 60°C in a turbo stirring apparatus. The pH of this preparation is 3 to 3.5. It is stable over time.

EXAMPLE 5

Preparing a mercurochrome gel:

sodium mercurochrome (0.2%) is incorporated in a 2% gel of a basic aluminum salt of a Xanthan gum. This antiseptic gel is suitable for treating wounds.

EXAMPLE 6

Preparing an anti-inflammatory cream, for example, using phenylbutazone:

- 2% basic aluminum salt of "Xanthan gum"..... 60 - 80 g
- phenylbutazone 10 g
- semisynthetic glycerides: to 100

The cream is obtained by passage through a homogenizer at 60° - 70°C. This results in a consistent cream, which can be spread easily.

CLAIMS

1. New chemical compounds, comprising basic aluminum salts of "Xanthan gum", having the formula $R-COO-Al(OH)_2$, wherein R represents the polysaccharide group resulting from the fermentation of *Xanthomonas Campestris* and known as "Xanthan gum".
2. An application of the compounds of claim 1 as excipients and non-toxic carriers for antacids and antiseptic medications, especially for formulations with long-lasting or sustained release effects.
3. The application as defined in claim 2, wherein the compound of claim 1 is used in the form of a powder or pellet.
4. The application of claim 2, wherein the compound of claim 1 is used in the form of a gel.
5. The application of claim 3, wherein the formulation matches the description provided in examples 1 and 2 of the present specification.
6. The application of claim 4, wherein the formulation matches the description provided in examples 3 to 6 of the present specification.